

Bronquiolitis obliterante posinfecciosa *Postinfectious bronchiolitis obliterans*

Comité Nacional de Neumonología^a

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante es una enfermedad pulmonar crónica infrecuente y grave producto de una lesión del tracto respiratorio inferior.

En nuestro país, es más frecuente observarla secundaria a una lesión viral grave, en especial, por adenovirus.

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por la oclusión parcial o total del lumen de los bronquiolos respiratorios y terminales por tejido inflamatorio y fibrosis, que produce la obstrucción crónica de la vía aérea.

Este consenso discute el estado actual del conocimiento en las diferentes áreas de la bronquiolitis obliterante secundaria a una lesión infecciosa.

Palabras clave: bronquiolitis obliterante, adenovirus, bronquiectasia, lactante, pruebas de función respiratoria.

ABSTRACT

Bronchiolitis obliterans is an uncommon and severe chronic lung disease due to lower respiratory tract injury. In our country, it is more frequent to observe it secondary to a severe viral injury, especially by Adenovirus.

Bronchiolitis obliterans is characterized by partial or total occlusion of the lumen of the respiratory and terminal bronchioles by inflammatory tissue and fibrosis producing chronic obstruction of the airway.

This consensus discusses the current state of knowledge in the different areas of bronchiolitis obliterans due to an infectious lesion.

Key words: bronchiolitis obliterans, adenovirus, bronchiectasis, infant, respiratory function tests.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S48>

Cómo citar: Comité Nacional de Neumonología. Bronquiolitis obliterante posinfecciosa. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 3:S48-S58.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante (BO) es una enfermedad respiratoria obstructiva crónica que se caracteriza por la obliteración y/o destrucción de la pequeña vía aérea.¹ Esta lesión es producto de la reacción inflamatoria secundaria a una lesión de la vía aérea debida a diferentes agentes.¹

En nuestro país, la BO en niños es más frecuente observarla secundaria a una lesión viral grave.²⁻⁵ Diferentes virus respiratorios, especialmente, el adenovirus, han sido asociados con el desarrollo de esta enfermedad.^{2,3,6-14}

Coordinadores: *Alejandro Colom, Maximiliano Salim.*

Secretaria del Comité Nacional de Neumonología: *Virginia D'Alessandro.*

Participantes en la discusión y redacción de este Consenso:

Comité Nacional de Neumonología: *Adot, Fernando; Aguerre, Verónica; Agüero, Luis; Alessandrini, María Florencia; Andreozzi, Patricia; Arroyo, David; Balinotti, Juan; Baratta, Sandra; Benítez, Araceli; Bertelengui, Sandra; Blanco, Jorgelina; Bodas, Pablo; Borda, Mauricio; Cappelino, Marcela; Castañón, Claudio; Castiñeiras, Ana; Cohen, Cecilia; Colombres, Gonzalo; Chirichella, Myriam; Dagnino, Diego; Di Tullo, Nicolás; Erenchun, Luciana; Finocchiaro, Juan; Fraga, Marcela; Gagnetten, Juan; Giorgetti, Mariano; Giubergia, Verónica; Giugno, Hilda; González, Norma; Inwentarz, Sandra; Kohn, Verónica; Kuhar, Florencia; Lepera, Cecilia; Luque, Graciela; Kruger, Anahí; López, Mariela; Loto, Yanina; Lubovich, Silvina; Maffey, Alberto; Magadan, Corina; Martinchuk, Gisella; Meneghetti, Fernando; Michelini, Alicia; Nadeo, Julio; Paba, Patricia; Parra, Luis; Pawluk, Víctor; Pereyra, Graciela; Petti, Daniela; Pierini, Judith; Piñón, Stella; Primrose, Doris; Quiñones, María Marta; Rentería, Fernando; Saia, Mariana; Selvino, Verónica; Smith, Silvina; Sposi, Liliana; Szulman, Gabriela; Toloza, Rodolfo; Vanoni, Mariel; Solís, Teresita; Vaccaro, Bárbara; Velásquez, Karina; Vila, Fernando.*

Correspondencia:
Dr. Alejandro Colom:
acolom@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-12-2017
Aceptado: 14-12-2017

En otros países, la BO se observa con mayor frecuencia secundaria al trasplante de medula ósea y al trasplante pulmonar.^{15,16} Se han publicado también casos de BO secundarios al síndrome de Stevens-Johnson, a inhalación de tóxicos y a artritis reumatoidea, entre otras.

Esta guía clínica solo tiene la intención de ayudar en la toma de decisiones. No pretende reemplazar el juicio clínico o establecer un protocolo para el cuidado de todos los niños con BO. Estas recomendaciones pueden no proporcionar el único enfoque apropiado para el estudio, el seguimiento y el tratamiento de estos niños.

EPIDEMIOLOGÍA

La primera descripción de las características histológicas de BO fue publicada por el anatomopatólogo alemán W. Lange en 1901, quien describió una serie de pacientes con tos seca y disnea de tórpida evolución.¹⁷ Años más tarde, en 1941, se publicó un reporte retrospectivo de 42 000 autopsias con un único hallazgo de BO.¹⁸ En 1988, Hardy y col. publicaron otro estudio retrospectivo sobre 2897 autopsias y 244 biopsias/lobectomías, que confirmó un total de 19 casos de BO.¹ Estos estudios, entre otros, intentaron describir la prevalencia de la enfermedad, que aun hoy es incierta.

Patricia Murtagh y col. publicaron los primeros casos de infección respiratoria grave por adenovirus en Argentina, en el año 1979.¹⁹ En las últimas décadas, se reportaron casuísticas de diferentes países, tales como Chile,⁵ Brasil,⁴ Corea,²⁰ Turquía²¹ y Argentina.²³

Estas publicaciones revelan las diferencias en la prevalencia de esta enfermedad en las distintas partes del mundo. En tanto que, en Europa y los Estados Unidos de América, la mayoría de los casos son secundarios a trasplantes de medula ósea y pulmonar, en el Cono Sur, los casos son principalmente secundarios a infecciones, en especial, por adenovirus.

FISIOPATOLOGÍA

La BO se caracteriza por la oclusión parcial o total del lumen de los bronquiolos respiratorios y terminales por tejido inflamatorio y fibrosis.¹

Es interesante destacar la similitud de los hallazgos patológicos en las diferentes etiologías de BO, que sugieren que la BO sería el "proceso final de respuesta a diferentes lesiones del tracto respiratorio inferior".

La BO puede ser dividida, desde la

histopatología, en dos categorías mayores. La primera es la BO proliferativa, caracterizada por la obstrucción del lumen de la pequeña vía aérea por pólipos constituidos por tejido de granulación.²² En los casos en que el tejido de granulación se extiende a los alvéolos, la lesión se denomina BO con neumonía organizada (*bronchiolitis obliterans organising pneumonia*; BOOP, por sus siglas en inglés). La segunda categoría es la BO constrictiva, que se caracteriza por fibrosis peribronquiolar con diferentes grados de estrechamiento del lumen.²³⁻²⁵

La BO posinfecciosa se caracteriza, principalmente, por un patrón de BO constrictiva, con diferentes grados de inflamación y obliteración de la vía aérea. Otros signos de enfermedad de la vía aérea, como la inflamación bronquiolar, mucostasis, acumulación de macrófagos, distorsión y dilatación bronquiolar, son frecuentes en estos pacientes.^{1,25} El análisis de su histología se encuentra limitado por el carácter multifocal de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

La BO posinfecciosa se observa frecuentemente luego de una infección viral. Diferentes virus respiratorios, el virus sincicial respiratorio (VSR),⁷ parainfluenza,⁸ influenza⁹ y, especialmente, el adenovirus,¹⁰ han sido asociados con una lesión viral que produce BO. Otras etiologías incluyen el *Mycoplasma pneumoniae*,²⁰ virus del sarampión,¹¹ *Legionella pneumophila*,¹² *Bordetella pertussis*¹³ y el virus de la inmunodeficiencia humana-1.¹⁴

A continuación, se describirán las características de los principales agentes etiológicos.

Adenovirus: en pacientes internados con bronquiolitis, los principales factores de riesgo para desarrollar BO son la infección por adenovirus (*odds ratio* 49) y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (*odds ratio* 11). A pesar de que los requerimientos de asistencia ventilatoria mecánica fueron un factor de riesgo independiente, los resultados no identifican si la asistencia ventilatoria causa la lesión por sí misma o si solo sirve como un indicador de la gravedad de la enfermedad.² En aquellos pacientes en los que se ha identificado una infección por adenovirus, la hipercapnia, la neumonía multifocal y el requerimiento de internación de más de 30 días constituyen los factores de riesgo para desarrollar BO.³

El rol central de la infección por adenovirus en el desarrollo de la BO fue ampliamente

estudiado. Desde 1984, un nuevo genotipo de adenovirus, adenovirus 7h, fue descrito como uno de los serotipos de mayor virulencia, pero otros adenovirus, como el serotipo 3, 5, y 21, pueden también causar BO.²⁶

El adenovirus 7 se presenta en el 20% de todas las infecciones por adenovirus reportadas por la Organización Mundial de la Salud. El hemisferio sur muestra una mayor incidencia de adenovirus 4 y 7, y subgénero B (sin adenovirus 3 y 7).²⁷ Estudios epidemiológicos realizados entre 1991 y 1994 en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Argentina, Chile y Uruguay identificaron que el 71% de las infecciones por adenovirus fueron miembros del subgénero B; el 61,2% de ellos correspondieron al genoma 7h.²⁶ Otros estudios muestran que la prevalencia global de los genotipos de adenovirus cambia durante el tiempo y según las regiones geográficas, lo que hace difícil el desarrollo de la vacuna con aplicabilidad global.²⁸

Se describen 3 tipos diferentes de epidemias de adenovirus: 1) epidemias que ocurren durante los meses de invierno entre lactantes institucionalizados (en general, menores de 2 años) y producen altas tasas de infecciones graves y muerte; 2) periódicos brotes epidémicos no estacionales en forma comunitaria que comprometen a niños mayores y adultos con infrecuentes secuelas respiratorias; y 3) brotes epidémicos de enfermedades respiratorias agudas entre reclutas militares.²⁹

La susceptibilidad para desarrollar BO por adenovirus parece estar asociada al origen geográfico de los grupos humanos. La población de niños nativos de Nueva Zelanda, Canadá, Alaska y Sudamérica muestra mayor incidencia de BO posinfecciosa que las poblaciones de Europa y otras regiones de América.²⁹⁻³³ A pesar de que los estudios son limitados, la respuesta inmunológica innata jugaría un rol preponderante en la gravedad de la infección por adenovirus, en el desarrollo de BO en poblaciones predispuestas.³⁴⁻³⁶

Mycoplasma pneumoniae: la infección por *Mycoplasma* es una frecuente causa de neumonía atípica en niños mayores y fue identificada como etiología de BO en 1986. El desarrollo de BO en pacientes con infección por *Mycoplasma* es una rara complicación. Estudios realizados en Malasia y Corea muestran la infección por *Mycoplasma* como la segunda etiología de BO detrás de la infección por adenovirus. En estos reportes, la infección por *Mycoplasma* se presentó en el 20%

de los pacientes; la mayoría, secundarios a brotes epidémicos de *Mycoplasma* en la década de los noventa del siglo XX.^{20,37}

VSR: la infección por VSR ocurre en forma epidémica durante los meses de invierno y es la etiología más frecuente de bronquiolitis. La asociación entre BO y VSR fue publicada en raras ocasiones. La patogénesis de la BO en estos pacientes no ha sido aclarada y es causa de escepticismo, debido a que la infección por VSR es tan frecuente y el desarrollo de BO es solo excepcional. Debido a que la infección simultánea de VSR y adenovirus ha sido reportada, es probable que, en esos casos, el desarrollo de BO se deba a la infección por adenovirus.^{38,39}

Influenza: el 20% de los pacientes con influenza desarrollan complicaciones, sobre todo, en los niños pequeños (0-4 años). A pesar de ello, la BO es una rara complicación de la infección por influenza, con solo pocos casos informados en lactantes y niños pequeños.⁹

Virus del sarampión: la BO es una infrecuente pero reconocida complicación del sarampión. La carga viral y el estado inicial de la inmunidad, como la persistencia del virus en el parénquima pulmonar, probablemente, determinen el daño pulmonar crónico.¹¹

HALLAZGOS CLÍNICOS

Esta enfermedad se desarrolla a temprana edad, con mayor frecuencia, antes de los dos años de vida; a pesar de ello, la edad no demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de BO posinfecciosa.

Inicialmente, los pacientes comienzan con síntomas que no difieren de una bronquiolitis típica. Durante el examen inicial, la mayoría de los pacientes presentan grave obstrucción bronquial con hipoxemia y, en muchos casos, se requiere asistencia ventilatoria mecánica. Los hallazgos al momento del examen físico no son específicos. La auscultación presenta sibilancias y rales diseminados en ambas playas pulmonares.

La evolución suele ser tórpida con requerimientos prolongados de oxigenoterapia. Por esta razón, un paciente con infección por adenovirus que, luego de 3 semanas de evolución, no mejora podría estar desarrollando BO.

Luego de que las condiciones clínicas del paciente se estabilizan y la BO se ha desarrollado, se observa taquipnea persistente, tórax rígido, sibilancias y tos productiva permanente. La oximetría de pulso revela que la saturación de oxígeno (SaO₂) se encuentra disminuida.²

Otra forma de presentación se da en los pacientes que adquieren una neumonía por adenovirus en forma intrahospitalaria con grave compromiso respiratorio, que presentan similar evolución y requieren largas hospitalizaciones y cuidados intensivos.⁵

DIAGNÓSTICO

Las imágenes de las radiografías de tórax no son específicas; muestran atrapamiento aéreo, atelectasias, engrosamiento peribronquial y áreas sugestivas de bronquiectasias (Figura 1).

Algunos pacientes muestran compromiso unilateral de un lóbulo/pulmón, con un área de hiperclaridad en un lóbulo/pulmón más pequeño, conocido como síndrome de Swyer-James⁴⁰ o Macleod.⁴¹ Estas imágenes se deben a la pérdida de la estructura vascular y al atrapamiento aéreo.

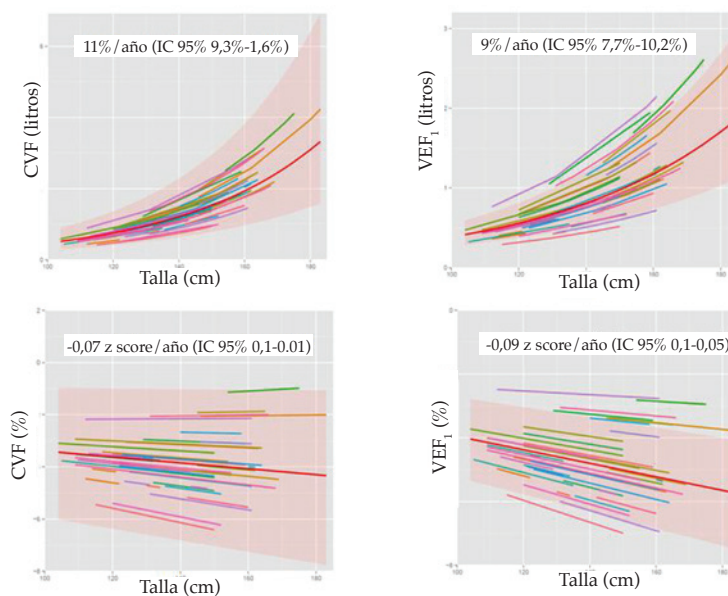
Los signos más característicos, aunque no específicos, de BO en la tomografía computada de alta resolución (TCAR) son las áreas con patrón en mosaico. Pueden deberse a atrapamiento aéreo y a cortocircuito vascular desde las zonas hipoventiladas a áreas normales o sobreventiladas. La perfusión está disminuida en áreas de atenuación del parénquima debido a la vasoconstricción por hipoxia tisular (Figura 2). Otros signos tomográficos incluyen atrapamiento

aéreo, especialmente, observado en espiración, y anomalías bronquiales. El atrapamiento aéreo se puede detectar en espiración en la TCAR. Este método de estudio se lo considera más sensible y precoz cuando se sospecha BO y fue descrito en la BO asociada a trasplante pero

FIGURA 2. Radiografía de tórax de una paciente con bronquiolitis obliterante posinfecciosa, con atrapamiento aéreo, atelectasias y bronquiectasias



FIGURA 1. Evolución de la función pulmonar en relación con el desarrollo de la talla en pacientes con bronquiolitis obliterante posinfecciosa entre los 6 y los 21 años



CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC: intervalo de confianza.

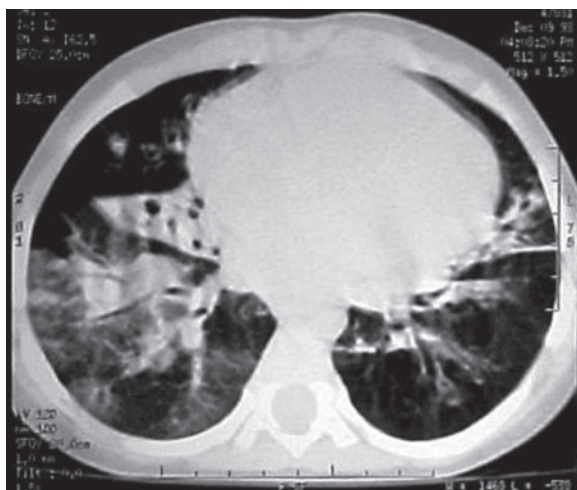
es de menor utilidad en la BO posinfecciosa.^{42, 43} También es frecuente observar bronquiectasias, engrosamiento peribronquial y atelectasias.^{2,3} Para la realización de la TCAR, se recomienda la utilización de protocolos de baja exposición a la radiación. Si es posible, es aconsejable que se realice bajo sueño tranquilo y sin anestesia.

Las imágenes de la centellografía de perfusión pulmonar con Tc99 no son específicas; muestran defectos de perfusión, con patrón subsegmentario, segmentario o lobar.⁵ Comparando la perfusión pulmonar con la radiografía de tórax, los defectos en el centellograma corresponden a áreas más afectadas, con engrosamiento bronquial y bronquiectasias. El centellograma de perfusión pulmonar puede no describir la naturaleza de la anomalía broncopulmonar; a pesar de ello, este estudio provee una evaluación objetiva sobre la extensión, distribución y gravedad de la lesión.

Función pulmonar en lactantes: los pacientes con BO posinfecciosa muestran obstrucción grave y fija de la vía aérea, disminución de la compliance y aumento de la resistencia.^{2,44} Este patrón funcional es característico de la enfermedad. Estos hallazgos representan la expresión funcional del daño histopatológico de la BO, la obliteración de la pequeña vía aérea.

La función pulmonar en el niño mayor se caracteriza por espirometrías con un patrón obstructivo de moderado a grave, que, en la mayoría de los casos, no responde a la administración de broncodilatadores⁴⁵⁻⁴⁷ (Figura 3).

FIGURA 3. Tomografía computada de una paciente con bronquiolitis obliterante posinfecciosa, con patrón en mosaico, atelectasias y bronquiectasias



Los volúmenes pulmonares evidencian atrapamiento aéreo (aumento del volumen residual) con capacidad pulmonar total normal o aumentada.⁴⁶

La mecánica respiratoria medida con la técnica de oscilación forzada muestra una disminución de la compliance y aumento de la resistencia.⁴⁸

En la mayoría de los pacientes, los estudios de difusión del monóxido de carbono por el método de la respiración única (*single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*; DLCOsb, por sus siglas en inglés) muestran valores cercanos a lo normal.⁴⁷

La biopsia pulmonar constituye el estándar de oro para el diagnóstico de BO. La principal dificultad en su aplicación la constituye el estado clínico del paciente. Durante la etapa diagnóstica, la mayoría se encuentran gravemente comprometidos, lo que hace difícil la decisión de una biopsia pulmonar a cielo abierto, debido a su morbilidad y mortalidad. El rendimiento de este procedimiento se encuentra limitado por la distribución en parches del daño pulmonar. Por todo lo expuesto, la biopsia pulmonar solo se realiza en aquellos pacientes en los cuales la duda diagnóstica persiste luego de haber realizado todos los procedimientos diagnósticos antes descritos.

Puntaje clínico-radiológico para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante posinfecciosa (puntaje de bronquiolitis obliterante)⁴⁹

Se ha desarrollado y validado un puntaje clínico radiológico que permite evaluar en conjunto la historia clínica y las imágenes tomográficas para el diagnóstico de esta enfermedad.

El puntaje permite evaluar a pacientes menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica. Privilegia la especificidad sobre la sensibilidad para aumentar su confiabilidad en los casos positivos. Está constituido por 3 variables:

1. "Historia clínica típica", definida como paciente previamente sano, con un grave episodio de bronquiolitis, que desarrolla hipoxemia crónica ($\text{SaO}_2 < 92\%$) por más de 60 días (4 puntos).
2. "Antecedente de infección por adenovirus" (3 puntos).
3. "TCAR con patrón en mosaico" (4 puntos) (Tabla 1).

Un puntaje > 7 predice el diagnóstico de BO posinfecciosa con alta precisión (especificidad del

100% y sensibilidad del 67%). Se debe enfatizar que un puntaje negativo (< 7) no descarta el diagnóstico de BO, ya que solo se incluyeron en su desarrollo pacientes gravemente enfermos.⁴⁹

Resumiendo, cuando otras causas de enfermedad pulmonar crónica han sido descartadas, la historia clínica, los estudios virológicos, la radiografía de tórax y la TCAR son suficientes en la mayoría de los casos para diferenciar esta entidad de otras. Esta evaluación debiera ser considerada en tándem con la función pulmonar. Si persisten dudas sobre el diagnóstico, se requiere la realización de una biopsia pulmonar (Tabla 2).⁵⁰⁻⁵¹

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Si bien los estudios citados son aquellos conducentes al diagnóstico de BO, a estos pacientes, en la práctica diaria, se los estudia para descartar otras causas de enfermedad pulmonar crónica. Según el cuadro clínico y la historia de cada paciente, se investiga fibrosis quística, síndrome aspirativo, fístula traqueoesofágica, displasia broncopulmonar, disquinesia ciliar primaria, déficit de surfactante, cardiopatías congénitas, inmunodeficiencias, tuberculosis, entre otras.⁵⁰⁻⁵¹

Es de particular interés estudiar la inmunidad en forma tan completa como sea posible, ya que, cada vez con mayor frecuencia, se observa la asociación de BO e inmunodeficiencias.⁵² La identificación de una inmunodeficiencia subyacente no excluye el diagnóstico de BO. Muchos diagnósticos de enfermedades, tales como bronquiolitis folicular, neumonitis intersticial y bronquiolitis constrictiva/obliterante, se asocian a inmunodeficiencias.⁵³

Tabla 1. Puntaje de bronquiolitis obliterante para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante posinfecciosa. Se considera positivo un valor ≥ 7

Variable predictora	Valor	
	Presente	Ausente
Historia clínica típica	4	0
Infección por adenovirus	3	0
TCAR con patrón en mosaico	4	0

* Rango del puntaje de 0 a 11.

TCAR: tomografía computada de alta resolución.

TRATAMIENTO

La mayoría de la evidencia sugiere que el daño pulmonar en los pacientes con BO posinfecciosa es mediado por inmunidad; por ello, las intervenciones terapéuticas para evitar el desarrollo de la enfermedad se han dedicado a suprimir la respuesta inflamatoria. No se ha podido demostrar la utilidad de los tratamientos antiinflamatorios, como los corticosteroides, macrólidos, hydroxyl-chloroquina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*; TNF- α , por sus siglas en inglés), entre otros; solo fueron reportados pequeños estudios o reportes de casos con diferentes resultados.⁵⁴⁻⁵⁵ Debido a que la BO es una enfermedad infrecuente, estudios controlados y aleatorizados han sido difíciles de realizar.

Cuando la enfermedad está establecida, sin embargo, el tratamiento es de apoyo. A pesar de que, en el tratamiento de estos pacientes, se han utilizado broncodilatadores, corticoides inhalados, fisioterapia, antibióticos, macrólidos y diuréticos, no se ha demostrado su eficacia terapéutica en estudios controlados.⁴⁶

Es un tratamiento personalizado. Algunos pacientes presentan más bronquiectasias; otros, más grave obstrucción bronquial y otros, problemas del metabolismo hidrosalino. Es de utilidad plantearse un tratamiento multidisciplinario y con objetivos claros. Los principales objetivos deberían incluir corregir la hipoxemia, mantener un adecuado contenido arterial de oxígeno, brindar un óptimo apoyo nutricional, prevenir sobreinfecciones, corregir alteraciones del metabolismo hidrosalino y mantener una adecuada asistencia kinésica (Tabla 3).

Tabla 2. Diagnóstico de bronquiolitis obliterante posinfecciosa

- Historia de bronquiolitis y/o neumonía grave en el niño menor de 2 años, previamente sano con posterior obstrucción bronquial crónica sin períodos libres de enfermedad.
- Radiografía de tórax con atrapamiento aéreo, bronquiectasias, atelectasias.
- TCAR con atrapamiento aéreo, patrón en mosaico y bronquiectasias.
- Función pulmonar con obstrucción grave y fija de la vía aérea.
- Exclusión de otras enfermedades pulmonares crónicas.

TCAR: tomografía computada de alta resolución.

Las medidas terapéuticas deberían abordar los siguientes aspectos:

Hipoxemia: el tratamiento con oxígeno suplementario se realiza de acuerdo con las guías de oxigenoterapia publicadas por la Sociedad Argentina de Pediatría.⁵⁶ El objetivo de una buena oxigenación será evitar la hipertensión pulmonar. Una buena oxigenación ($\text{SaO}_2 \geq 93\%$) y una adecuada concentración de hemoglobina mantendrán un correcto contenido arterial de oxígeno ($\text{CaO}_2 \geq 12 \text{ ml de O}_2 / 100 \text{ ml de sangre}$), pilares críticos para lograr un adecuado crecimiento.

Conocer la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) basal durante las reagudizaciones es una medida objetiva y de gran utilidad para decidir conductas terapéuticas.

Obstrucción bronquial: en pacientes con BO postrasplante de medula ósea y postrasplante de pulmón, hay evidencia de la eficacia del uso de corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada, no así para los pacientes con BO posinfecciosa. Si el paciente muestra mejoría o mayor estabilidad clínica con el uso de corticoides inhalados luego de un tiempo prudencial de prueba, podría continuar con su uso.

Broncorrea: las bronquiectasias son la consecuencia del ciclo inflamación/infección. La broncorrea es la expresión de estas bronquiectasias. En aquellos pacientes en quienes la broncorrea es abundante, será beneficioso optimizar el tratamiento kinésico y adecuar el antibiótico según el cultivo de secreciones. El objetivo será intentar controlar la impactación mucosa, la inflamación de las paredes bronquiales y el aumento de estas lesiones.

El uso regular de macrólidos, en especial, azitromicina, tres veces por semana ha demostrado eficacia en niños con bronquiectasias no fibroquísticas, pero no ha demostrado beneficio en niños con BO posinfecciosa.^{57, 58}

El aumento de las secreciones, el cambio de color y consistencia, la mayor dificultad respiratoria, la astenia y la disminución de la SaO_2 son indicadores de reagudización respiratoria. Su tratamiento precoz incluye cursos de antibióticos, intensificar la kinesiológica respiratoria, broncodilatadores y, en algunas ocasiones, internación.⁴⁶ La admisión del paciente permitirá también administrar oxígeno, antibióticos endovenosos y, en los casos en que fuera necesario, diuréticos.⁴⁶ El tratamiento antibiótico inicial estará guiado por los estudios bacteriológicos previos de esputo del paciente. En su defecto, el tratamiento empírico inicial deberá cubrir los gérmenes más frecuentes descritos en los pacientes con bronquiectasias no fibroquísticas: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. En especial en niños mayores y en aquellos que no respondieron a la primera línea de tratamiento, se deberá considerar realizar el tratamiento contra *Pseudomonas aeruginosa*.^{59,60}

En aquellos pacientes con bronquiectasias localizadas, en los cuales la broncorrea compromete la calidad de vida y no se obtienen resultados satisfactorios con el tratamiento clínico, se puede evaluar la posibilidad de una resección quirúrgica. Una decisión difícil de tomar es cuándo realizar la lobectomía, debido al grave compromiso de la función pulmonar y a que la mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones posquirúrgicas (56%).^{46, 61} Si la decisión es realizar la cirugía, la preparación prequirúrgica debe comprender una intensa limpieza bronquial con antibióticos y kinesioterapia respiratoria para disminuir las chances de complicaciones.^{46, 62}

La hemoptisis es una complicación poco frecuente de las bronquiectasias. Según su gravedad, requerirá internación, tratamiento antibiótico y vigilancia clínica. En algunos casos, se necesitan estudios angiográficos y endoscópicos de urgencia y/o cirugía.

Nutrición: la mejoría de la función pulmonar y de la calidad de vida depende del crecimiento. La vigilancia del peso y la talla en forma periódica permite tomar las conductas que sean necesarias para lograr este objetivo. En los casos en que fuera necesario, se debe incluir en el seguimiento al nutricionista y, en algunas ocasiones, se requieren medidas invasivas, como la utilización de sonda nasogástrica.

Hipertensión pulmonar: es una complicación infrecuente que requiere ser investigada en

Tabla 3. Objetivos del tratamiento en pacientes con bronquiolititis obliterante posinfecciosa

-
- Evitar la hipoxemia
 - Adecuar el contenido arterial de oxígeno
 - Apoyo nutricional
 - Mejorar la obstrucción bronquial
 - Reducir la broncorrea
 - Prevenir sobreinfecciones
 - Tratar el reflujo gastroesofágico
 - Controlar el metabolismo hidrosalino
-

forma periódica según el estado del paciente. En períodos de estabilidad clínica, los controles anuales serán suficientes. Si presentan esta complicación, el oxígeno es la principal medida terapéutica.

Reflujo gastroesofágico: es una complicación frecuente (54%) y ha sido reconocido como un factor que puede contribuir significativamente a dificultades en el manejo del paciente con BO.⁵⁰ Los estudios tendientes a su diagnóstico tales como la pHmetría y la impedanciometría son necesarios. En su defecto, se podrá evaluar un tratamiento empírico de acuerdo con los síntomas.

Prevención de sobreinfecciones: para ello, será de utilidad la supervisión del cumplimiento del plan nacional de inmunizaciones y la educación del niño y la familia para evitar riesgos innecesarios de contagio de enfermedades infecciosas respiratorias.

Alteraciones del balance hidroelectrolítico: algunos pacientes, en especial, durante las reagudizaciones respiratorias, presentan un aumento brusco de peso, taquicardia y edemas. En estos casos, se podrá evaluar la utilización de diuréticos. Se utiliza furosemida en el período agudo y, de ser necesario, para largos períodos, se recomiendan diuréticos tiazídicos asociados o no a ahorradores de potasio (espironolactona o amilorida).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Después del alta hospitalaria, las visitas se planifican cada 2 semanas y, una vez que se encuentran clínicamente estables, se realizan, al menos, tres veces al año. La frecuencia de las visitas queda supeditada al estado clínico del paciente. El control neumonológico incluye examen físico, antropometría, oximetría de pulso y pruebas de función pulmonar. En los pacientes que se encuentran estables, los exámenes de laboratorio y la radiografía de tórax se realizan, al menos, en forma semestral/anual o cuando el paciente presente algún cambio clínico que lo requiera. El cultivo de esputo se hará con la frecuencia que lo requiera la sintomatología del paciente. La TCAR y con protocolo de baja radiación se realizará cada 3 o 4 años, según la gravedad y la necesidad clínica. Es un seguimiento multidisciplinario con la participación de pediatras, neumólogos, cardiólogos, nutricionistas, inmunólogos, trabajadores sociales y de salud mental.⁴⁶

La mayoría de los pacientes con BO requieren oxígeno suplementario en las etapas iniciales

de la enfermedad. Las reinternaciones son frecuentes y se deben a las infecciones de la vía aérea inferior.^{2,46} El número de las internaciones y los requerimientos de oxígeno disminuyen progresivamente durante los años de evolución de la enfermedad.^{2,3,5,46} Los estudios de oximetría nocturna realizados durante la adolescencia en pacientes con BO que se encuentran estables, en su mayoría, no muestran episodios de hipoxemia nocturna.⁶² La evaluación de la oxigenación de los pacientes con BO incluye medir la SaO₂ en reposo, en ejercicio (el test de caminata de 6 minutos) y durante el sueño (oximetría nocturna). La periodicidad de estos estudios es condicionada por el estado del paciente.

A pesar de que la función pulmonar acompaña el crecimiento somático y muestra un incremento en los valores absolutos, durante la infancia y la adolescencia, la función pulmonar permanece comprometida.⁴⁶ Las espirometrías muestran limitación al flujo aéreo, y la pletismografía, atrapamiento aéreo con volumen pulmonar total normal o aumentado.^{45,46} Aun cuando la función pulmonar se mantiene gravemente comprometida y muestra de moderada a grave obstrucción de la vía aérea, durante la edad escolar, solo pocos pacientes requieren oxígeno suplementario.^{45,46} En el mismo sentido, se manifiesta la mecánica respiratoria medida con la técnica de oscilación forzada, que muestra la disminución de la compliance y el aumento de la resistencia.⁴⁸ El test de caminata de los 6 minutos y el test de ejercicio cardiorrespiratorio con consumo de oxígeno y la ergometría muestran valores menores de los de la población general.⁶³

La mejoría clínica que se observa en estos pacientes puede deberse al crecimiento pulmonar; probablemente, no sea un signo de regresión de la patología de la pequeña vía aérea. Un crecimiento desproporcionado del parénquima pulmonar en relación con las vías aéreas sugiere un crecimiento disináptico (*Figura 4*).^{46, 63-65} El pronóstico general de la función pulmonar a largo plazo fue pobre en la mayoría de los estudios de cohorte publicados.^{45, 46}

En forma excepcional, algunos pacientes desarrollan deformidad torácica (con mayor frecuencia, pectus carinatum asimétrico), que podría ser el resultado de una combinación de desmineralización ósea y grave atrapamiento aéreo. Puede ser clínicamente deletéreo debido a la interferencia con la mecánica respiratoria.^{46, 66}

Los pacientes con BO tienen buena tolerancia al ejercicio, que depende del grado de

compromiso respiratorio. Esto se debe a que es una patología que afecta más al compartimento canalicular y menos al parénquima, con una función pulmonar con moderada o grave obstrucción y una difusión próxima a lo normal. Para aconsejar la realización de ejercicio físico, es conveniente estudiar al paciente por medio del test de ejercicio cardiopulmonar y/o ergometría.⁶³

La mortalidad de la BO posinfecciosa aún no se determinó en forma cierta; varía en las diferentes series reportadas, debido al diferente grado de gravedad de los pacientes incluidos. Durante la lesión inicial por adenovirus, se documentó una mortalidad del 15%; los niños que sobreviven y desarrollan BO muestran una mortalidad durante los primeros 2 años de la enfermedad del 2,5%, que va disminuyendo en los años posteriores.^{3,46}

En el paciente con BO posinfecciosa, que no presenta la evolución antes descrita, se debe reflexionar sobre dos aspectos, el diagnóstico y las complicaciones (Figura 4). En primer lugar, replantear el diagnóstico: que el paciente haya tenido una grave lesión por un adenovirus y haya quedado con esta secuela respiratoria no invalida que también tenga otra enfermedad, como fibrosis quística o algún tipo de inmunodeficiencia, entre otras. En contadas ocasiones, cuando la evolución no es la esperada y el diagnóstico no está firme, la reevaluación

del diagnóstico puede requerir la realización de una biopsia pulmonar. En segundo lugar, se deberían estudiar complicaciones propias de la enfermedad, tales como hipertensión pulmonar, reflujo gastroesofágico, aspiración pulmonar, colonización con *Pseudomona aeruginosa* u otro germen resistente a los antibióticos utilizados, hipoxemia nocturna o desnutrición (Tabla 4).

El pronóstico individual en un paciente determinado podría estar relacionado con

TABLA 4. Conductas en el paciente con diagnóstico de bronquiolitis obliterante posinfecciosa con mala evolución

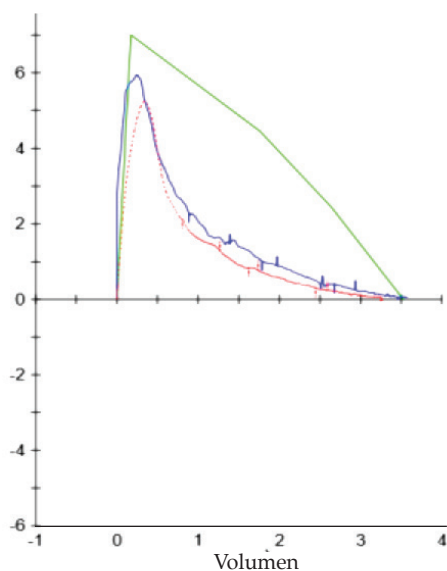
Replantear diagnósticos asociados

- Fibrosis quística
- Inmunodeficiencia
- Disquinesia ciliar primaria
- Déficit de surfactante
- Tuberculosis

Estudiar complicaciones

- Hipertensión pulmonar
- Reflujo gastroesofágico
- Aspiración pulmonar
- Colonización con *Pseudomonas aeruginosa* u otro germen resistente
- Micosis
- Hipoxemia nocturna
- Desnutrición

FIGURA 4. Función pulmonar de una niña de 15 años con bronquiolitis obliterante posinfecciosa



	Referencia	Basal Medición	%	Pos-Salbutamol Medición	%	% cambio
CVF (l)	3,53	3,58	102	3,26	93	-9
VEF1 (l)	3,37	1,97	58	1,74	52	-12
VEF1/CVF	86	55		53		
FEF25-75 (l/s)	3,75	0,88	24	0,73	20	-17
PEF (l/s)	7,00	6,1	87	5,26	75	-14

CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEF: flujo espiratorio medio; PEF: flujo espiratorio máximo.

diferentes factores, tales como tiempo de requerimiento de oxígeno, gravedad de las reinfecciones de la vía aérea y, probablemente, otros factores.

Algunos niños, en forma excepcional, con muy grave compromiso respiratorio y mala evolución, pueden requerir trasplante pulmonar. Está reservado a los niños con una enfermedad pulmonar progresiva y potencialmente letal en el mediano o corto plazo.

FUTURAS INVESTIGACIONES

La BO posinfecciosa se ha reportado con mayor prevalencia en ciertas áreas, donde su impacto es significativo. Aunque se han identificado factores de riesgo para desarrollar BO, el conocimiento de factores inherentes a la población, tales como la predisposición genética, es aún escaso.

Los ensayos clínicos de posibles agentes terapéuticos debieran ser multicéntricos con el fin de incluir un número significativo de pacientes. Factores importantes para considerar son el momento, la dosis y la mejor opción de un agente inmunosupresor para evitar el desarrollo de la enfermedad. ■

REFERENCIAS

- Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93(3):460-6.
- Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, et al. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;61(6):503-6.
- Murtagh P, Giubergia V, Viale D, et al. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(5):450-6.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(5):341-50.
- Castro-Rodriguez J, Daszenies C, Garcia M, et al. Adenovirus Pneumonia in Infants and Factors for Developing Bronchiolitis Obliterans: A 5-Year Follow-Up. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(10):947-53.
- Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol* 1971;24(1):72-82.
- Krasinski K. Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(3):250-7.
- Welliver R, Wong D, Sun M, et al. Parainfluenza virus bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;140(1):34-40.
- Laraya-Cuasay LR, DeForest A, Huff D, et al. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *Am Rev Respir Dis* 1977;116(4):617-25.
- Simila S, Linna O, Lanning P, et al. Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten year follow up study. *Chest* 1981;80(2):127-31.
- Wiebicke W, Seidenberg J. Obliterating bronchiolitis following measles. *Pneumologie* 1990;44(10):1220-2.
- Sato P, Madtes DK, Thorning D, et al. Bronchiolitis obliterans caused by Legionella pneumophila. *Chest* 1985;87(6):840-2.
- Trimis G, Theodoridou M, Mostrou G, et al. Swyer-James (MacLeod's) syndrome following pertussis infection in an infant. *Scand J Infect Dis* 2003;35(3):197-9.
- Diaz F, Collazos J, Martinez E, et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with HIV infection. *Respir Med* 1997;91(3):171-3.
- Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2003;22:1007-18.
- Jaramillo A, Fernández FG, Kuo EY, et al. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9(1):84-93.
- Lange W. Uebereine eigenthumliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchiditis obliterans). *Dtsch Arch Klin Med* 1901;70:342-64.
- LaDue JS. Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Arch Med* 1941;68:372-6.
- Murtagh P, Ortellao G, Siminovich M. Bronchiolitis necrotizante en la infancia. *Rev Hosp Niños* (BAires) 1979;85:78-81.
- Chang A, Masel J, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol* 1998;28(1):23-9.
- Yalçın E, Doğru D, Haliloğlu M, et al. Postinfectious Bronchiolitis obliterans in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration* 2003;70(4):371-5.
- Bryan C. Diseases characterized by airflow limitation. In: Bryan C, edit. *Pathology of the lungs*. London: Churchill Livingstone/Hartcourt; 2000:79-120.
- Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14(4):611-22.
- Schlesinger C, Meyer CA, Veeraghavan S, et al. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998;2(5):321-34.
- Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002;33(6):466-74.
- Kajon A, Mistchenko A, Videla C, et al. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol* 1996;48(2):151-6.
- Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1983;117(4):455-66.
- Purkayastha A, Su J, McGraw J, et al. Genomic and bioinformatics analyses of HAdV-4vac and HAdV-7vac, two human adenovirus (HAdV) strains that constituted original prophylaxis against HAdV-related acute respiratory disease, a reemerging epidemic disease. *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3083-94.
- Wadell G, Varsányi TM, Lord A, et al. Epidemic outbreaks of adenovirus 7 with special reference to the pathogenicity of adenovirus genome type 7b. *Am J Epidemiol* 1980;112(5):619-28.
- Lang W, Howden C, Laws J, et al. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *Br Med J* 1969;1(5636):73-9.
- Wenman W, Pagtakhan R, Reed M, et al. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba. Epidemiologic, clinical and radiologic features. *Chest* 1982;81(5):605-9.
- Teper A, Colom A, Bailliet G, et al. Association between the Incidence of Bronchiolitis Obliterans (BO) in Argentine Children and Their Native-American Maternal and Paternal Lineage. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:998.
- Teper AM, Marcos CY, Theiler G, Colom AJ, Fainboim L.

- Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:382.
34. Mistchenko AS, Lenzi HL, Thompson FM, et al. Participation of immune complexes in adenovirus infection. *Acta Paediatr* 1992;81(12):983-8.
 35. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr* 1994;124 (5 Pt 1):714-20.
 36. Kajon A, Gigliotti A, Harrod K. Acute Inflammatory Response and Remodeling of Airway Epithelium After Subspecies B1 Human Adenovirus Infection of the Mouse Lower Respiratory Tract. *J Med Virol* 2003;71(2):233-44.
 37. Leong MA, Nachajon R, Ruchelli E, et al. Bronchitis obliterans due to Mycoplasma pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(5):375-38.
 38. Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health* 1999;35(5):497-8.
 39. Hirschheimer M, Silva P, Giudici R, et al. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis* 2002;6(3):146-8.
 40. Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax* 1953;8(2):133-6.
 41. MacLeod WM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax* 1954;9(2):147-53.
 42. Leung A, Fisher K, Valentine V, et al. Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation, Detection Using Expiratory HRCT. *Chest* 1998;113(2):365-70.
 43. Choi S, Choi B, Kim H, et al. Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol* 2002;32(3):179-82.
 44. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, et al. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr* 1999;134(6):730-3.
 45. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(12):1180-5.
 46. Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, et al. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax* 2015;70(2):169-74.
 47. Maffey A, Colom A, Kofman C, et al. Longitudinal Study of Pulmonary Function in Infants with Postviral Chronic Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:498.
 48. Colom AJ, Navarra F, Kofman C, et al. Respiratory Mechanics in Children with Post-Viral Chronic Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;163(3):A159.
 49. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(11):1065-9.
 50. Colom AJ, Teper AM. Bronquiolitis obliterante posinfecciosa. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):160-7.
 51. Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr* 2014;103(9):913-21.
 52. Giubergia V, Salim M, Fraga J, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans and mannose-binding lectin insufficiency in Argentinean children. *Respirology* 2015;20(6):982-6.
 53. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(3):376-94.
 54. Yoon HM, Lee JS, Hwang JY, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: CT features that predict responsiveness to pulse methylprednisolone. *Br J Radiol* 2015;88(1049):20140478.
 55. Fullmer J, Fan L, Dishop M, et al. Successful Treatment of Bronchiolitis Obliterans in a Bone Marrow Transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics* 2005;116(3):767-70.
 56. Comité Nacional de Neumonología, SAP. Guías para el manejo de la oxigenoterapia domiciliar en pediatría. Parte 2: Sistemas de administración, suspensión del O₂. Oxigenoterapia en situaciones especiales. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):549-55.
 57. Li YN, Liu L, Qiao HM, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatr* 2014;14:238.
 58. Castanos C, Salim M, Pereyra C, et al. Effecto of Azithromicin On Lung Function and pulmonary Exacerbations In Children With Post Infectious Bronchiolitis Obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A6131.
 59. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl 1):i1-58.
 60. Bastardo CM, Sonnappa S, Stanojevic S, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function. *Thorax* 2009;64(3):246-51.
 61. Colom A, Andrada G, Maffey A, et al. Lobectomias en el Tratamiento de los Pacientes Pediátricos con Bronquiolitis Obliterante. *Rev Chil Pediatr* 2004;75(Suppl 1):S59-95.107.
 62. Colom AJ, Kuhar F, Teper A. Oxigenación nocturna y función pulmonar en niños con bronquiolitis obliterante posinfecciosa. *Neumol Pediatr* 2012;7(Suppl 1):S78.
 63. Mattiello R, Sarria E, Stein R, et al. Functional Capacity Assessment in Children and Adolescents With Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans. *J Pediatr* (Rio J). 2008;84(4):337-43.
 64. Mosquera RA, Hashmi SS, Pacheco SE, et al. Dysanaptic growth of lung and airway in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin Respir J* 2014;8(1):63-71.
 65. Cullinan P, Bush A. Growing old(er) with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Thorax* 2015;70(2):103-4.
 66. Colom A, Andrada G, Teper A. Prevalencia de Deformaciones Torácicas en Pacientes con Bronquiolitis Obliterante. *Rev Chil Pediatr* 2004;75(Suppl 1): S59-95.108.